



Please Click here to view the drawing

Korean FullDoc.

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

## KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020020069437 A  
 (43)Date of publication of application: 04.09.2002

(21)Application number: 1020010009740

(22)Date of filing: 26.02.2001

(71)Applicant: HAN MI PHARM. IND. CO., LTD.

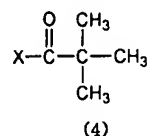
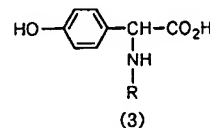
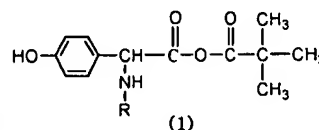
(72)Inventor: JANG, YEONG GIL  
 KIM, CHEOL GYEONG  
 KIM, HONG SEON  
 LEE, GWAN SUN  
 LEE, JAE HEON  
 PARK, CHEOL HYEON  
 PARK, GA SEUNG

(51)Int. Cl. C07C 211 /03

## (54) 4-HYDROXYPHENYLGLYCIN ANHYDRIDE AND METHOD FOR PREPARING THE SAME

## (57) Abstract:

PURPOSE: Provided are a 4-hydroxyphenylglycin capable of being used as intermediate of oral antibiotic based on cephalosporin, and a method for preparing the same. CONSTITUTION: The 4-hydroxyphenylglycin is represented by formula 1 (wherein R represents an amino protecting group). The method for preparing the 4-hydroxyphenylglycin represented by the formula 1, comprises the step of reacting a 4-hydroxyphenylglycin compound of formula 3 with a pivaloyl halide of formula 4 in the presence of base. In the formulae 3 and 4, R represents an amino protecting group, and X is Cl, Br or I. The base is triethylamine, n-tributylamine, N,N-dimethylaniline, pyridine or N,N-dimethylaminopyridine.



copyright KIPO 2003

## Legal Status

Date of request for an examination (20010226)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (registration)

Date of final disposal of an application (20030320)

Patent registration number (1003896440000)

Date of registration (20030618)

BEST AVAILABLE COPY

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
C07C 211/03

(11) 공개번호

특2002-0069437

(43) 공개일자

2002년09월04일

(21) 출원번호 10-2001-0009740

(22) 출원일자 2001년02월26일

(71) 출원인 한미약품공업 주식회사

대한민국

445-913

경기 화성군 팔탄면 하저리 893-5

(72) 발명자

이관순

대한민국

138-160

서울특별시송파구가락동극동아파트2-806

이재현

대한민국

449-840

경기도용인시수지읍풍덕천신정마을5-1블럭상록아파트611-1201

장영길

대한민국

138-180

서울특별시송파구삼전동34-4

김홍선

대한민국

131-121

서울특별시중랑구중화1동290-30

박철현

대한민국

463-911

경기도성남시분당구정자동(한솔마을)주공5단지511-1005

박기승

대한민국

411-314

경기도고양시일산구일산4동1273-12

김철경

대한민국

472-900

경기도남양주시와부읍덕소리111-1주공2차아파트204-402

(74) 대리인

이현실

장성구

(77) 심사청구

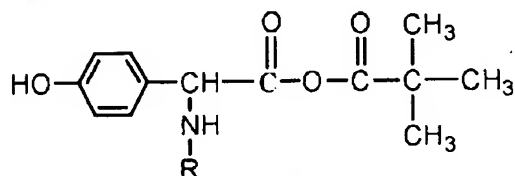
있음

(54) 출원명 4-히드록시페닐글리신 무수물 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 경구용 세팔로스포린계 항생제의 제조시 중간체로 사용될 수 있는 하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물(4-hydroxyphenylglycine anhydrides) 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 4-히드록시페닐글리신과 피발로일 할로겐화물을 염기 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 본 발명의 방법에 따르면 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 용이하게 제조할 수 있으며, 이를 경구용 세팔로스포린계 항생제의 제조에 중간체로서 매우 유용하게 이용할 수 있다.

화학식 1



상기 식에서, R은 아미노 보호기를 의미한다.

## 명세서

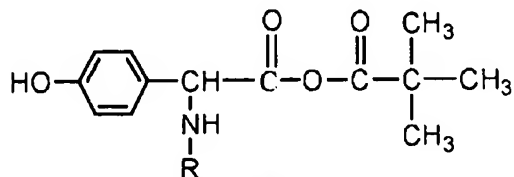
## 발명의 상세한 설명

## 발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 경구용 세팔로스포린계 항생제의 제조시 중간체로 사용될 수 있는 신규 화합물인 하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물(4-hydroxyphenylglycine anhydrides) 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

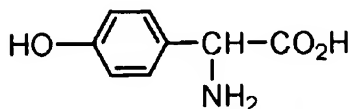
## 화학식 1



상기 식에서, R은 아미노 보호기를 의미한다.

경구용 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질은 일반적으로 하기 화학식 2의 4-히드록시페닐글리신을 반응성 무수물로 전환시킨 다음 β-락탐핵의 아미노기와 아실화 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

## 화학식 2



세팔로스포린계 항생제를 제조함에 있어서, 통상적으로 사용되는 반응성 무수물로는 산 염화물, 또는 머캅토벤조티아졸릴 에스테르, 포스포네이트 에스테르, 티오포스포네이트 에스테르 등과 같은 반응성 에스테르, 벤조트리아졸릴 아마이드 같은 반응성 아마이드, 이미다졸라이드, 트리아졸라이드 등과 같은 반응성 화합물 또는 혼합산 무수물 등이 있다. 그러나, 화학식 2의 4-히드록시페닐글리신 화합물의 경우에는 이의 4-위치 히드록시기와 카복실산기와 마찬가지로 친핵 반응성이어서 반응성 무수물로 제조하기가 매우 어렵다. 예를 들어, 활성 에스테르나 반응성 아마이드의 경우 반응이 원하지 않는 부반응 쪽으로 진행되어 원하는 반응성 무수물을 순수한 상태로 분리 또는 수득할 수 없고, 이미다졸라이드 또는 트리아졸라이드의 경우에는 카복실산 외에 히드록시기에도 이미다졸라이드 또는 트리아졸라이드가 부가된 화합물이 수득되는 경향이 있어, 특히 이를 아실화 반응에 사용하면 R-, S- 라세미화(racemization)가 일어나는 문제점이 있다.

한편, 산 염화물 반응성 무수물의 공지된 선행기술을 살펴보면, 미국 특허 제 3,925,418 호에는 4-히드록시페닐글리신을 포스겐과 반응시켜 N-카복시무수물을 제조하고 이에 염화수소 가스를 주입하여 최종적으로 산 염화물의 염산염 형태를 수득하는 방법이 제시되어 있는데, 이 방법에서는 매우 위험한 유독가스인 포스겐 및 염화수소 가스를 사용하므로 대량 반응시 안전성 측면에서 각별한 주의가 요구되며, 특히 독극물인 포스겐의 사용을 위해 별도의 장치나 설비가 요구된다는 어려움이 있을 뿐만 아니라 이의 사용 자체도 극히 제한적이라는 문제점이 있다.

이에 본 발명자들은 전술한 공지의 반응성 유도체들이 갖는 문제점을 해결하기 위해 연구를 계속한 결과, 4-히드록시페닐글리신을 피발로일 할로겐화물과 반응시킴으로써, 경구용 세팔로스포린계 항생제의 제조에 유용하게 사용될 수 있는 신규한 화합물인 4-히드록시페닐글리신 무수물을 제조할 수 있게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

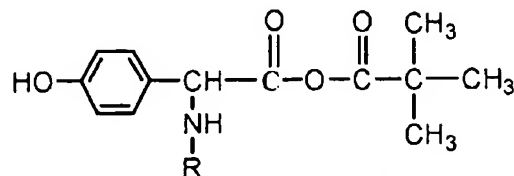
## 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 경구용 세팔로스포린계 항생제의 제조시 중간체로서 사용될 수 있는 신규 화합물 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

## 발명의 구성 및 작용

상기 목적에 따라 본 발명에서는 하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물을 제공한다:

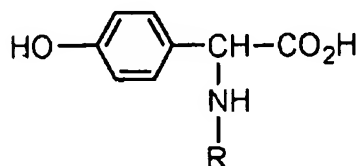
## 화학식 1



상기 식에서, R은 아미노 보호기를 의미한다.

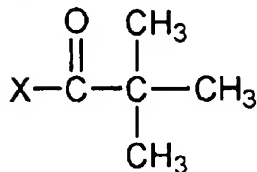
또한, 본 발명에서는, 하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물과 하기 화학식 4의 피발로일 할로겐화물을 염기 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물의 제조방법을 제공한다:

## 화학식 3



상기 식에서, R은 상기에서 정의한 바와 같다.

## 화학식 4



상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I를 의미한다.

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물 제조에 출발물질로 사용되는 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물은 4-히드록시페닐글리신의 아미노기를 통상적인 보호그룹으로 보호함으로써 제조될 수 있다. 상기 통상적인 보호그룹이란 세팔로스포린계 화합물에서 관례적으로 사용되는 종류의 보호그룹을 의미하는 것으로, 기술적으로 잘 알려진 포일, 아세탈, 클로로아세탈, 벤질, 벤질리덴, 살리실리덴, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 트리클로로에톡시카보닐, 테트라히드로피라닐, t-부톡시카보닐 또는 카보벤질옥시 등이 포함되며, 이 중 특히 산 처리에 의해 쉽게 제거될 수 있는 t-부톡시카보닐이 가장 바람직하다.

또한, 본 발명에 사용되는 화학식 4의 피발로일 할로겐화물은 통상적인 방법에 의해 제조하거나 상업적으로 용이하게 구입할 수 있다(문헌[Beil, 2, 320]참조)

본 발명의 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물은, 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물과 화학식 4의 피발로일 할로겐화물 및 일정량의 염기를 적합한 용매에 혼합하여 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

이 때, 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물 1.0 당량에 대한 화학식 4의 피발로일 할로겐화물의 양은 1.0 내지 2.0당량, 바람직하게는 1.1 내지 1.5당량이며, 적합한 용매로는 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소, 아세트니트릴, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 1,4-디옥산 및 테트라히드로퓨란으로 이루어진 군에서 선택된 하나 또는 2 이상의 혼합물이 있다. 용매의 사용량은 상기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물을 기준으로 3 내지 15 배(부피/중량), 바람직하게는 5 내지 10 배(부피/중량)이다.

또한, 상기 반응에서 사용되는 염기로는 트리에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘 등이 있으며, 이 중 트리에틸아민이 가장 바람직하다. 염기의 사용량은 상기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물 1.0 당량에 대하여 1.0 내지 1.5 당량, 바람직하게는 1.05 내지 1.2당량이다.

본 발명의 방법에서 반응온도는 -10 내지 10℃, 특히 0 내지 5℃가 바람직하며, 반응 완결에 소요되는 시간은 반응온도, 염기의 종류 및 염기의 사용량에 따라 변할 수 있으나, 대략 1 내지 2 시간이면 충분하다.

본 발명에 따른 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물은 새로운 구조의 혼합산 무수물로서, 통상의 시약을 사용하여 간단한 반응조건으로도 손쉽게 수득할 수 있으며, 특히 β-락탐 핵의 아미노기와 아실화 반응시 R-, S- 라세미화가 전혀 일어나지 않고 부반응 없이 선택적으로 반응이 진행되므로, 결과적으로 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프프로질을 고순도 및 고수율로 수득하는데 유용하게 사용될 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 보다 상세하게 설명하고자 하나, 이는 본 발명의 구성 및 작용의 이해를 돕기 위한 것일 뿐이며 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

제조예 : t-부톡시카보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트산(화학식 3의 화합물)의 제조

4-히드록시페닐글리신 33.4g(0.20몰)을 메탄올 340ml에 섞은 후 트리에틸아민 41ml(0.294몰)를 가한 다음, 약 40℃까지 승온시켰다. 이 때 현탁액이 점차 투명해지는데, 이 상태로 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 온도를 상온으로 낮춘 다음 감압 증류하여 용매를 제거하고 에틸 아세테이트 400ml 및 물 100ml를 가하였다. 5% HCl 용액으로 pH를 3.0 내외로 맞춘 다음 에틸 아세테이트 층을 분리한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 이어서, 반응물을 여과하고 여액을 감압 증류하여 용매를 제거하고 잔사에 벤젠 200ml를 가하여 30분간 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 벤젠으로 세척한 다음 진공 건조하여 백색의 목적 화합물 45.8g(수율:86%)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR(δ,DMSO-d<sub>6</sub>): 1.37(9H,s,-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.94(1H,d,8.0Hz,-CH), 6.69(2H,d,8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.16(2H,d,8.5Hz, 벤젠 환-H), 9.42(1H,brs,NH), 12.57(1H,brs, COOH)

실시예 1 : 피발로일 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세테이트의 제조

제조예에서 제조된 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트산 26.7g(0.10몰)을 30ml의 N,N-디메틸포름아미드와 100ml의 메틸렌 클로리드의 혼합용매에 가하고 0℃까지 냉각시켰다. 이 반응액에 트리에틸아민 14.6ml(0.105몰)를 가하고 10분 동안 교반한 후 피발로일 클로리드 12.9ml(0.105몰)와 메틸렌 클로리드 70ml를 혼합한 용액을 반응온도가 5℃ 이상 상승하지 않도록 주의하면서 20분 동안 점적하였다. 이어서, 0℃에서 30분간 교반하고 유기층을 물로 100ml씩 3회 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 여액을 감압 증류한 다음, 진공 건조하여 백색 고체의 목적화합물 31.6g(수율:95%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$  : 1.08(9H, s, 피발로일  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38(9H, s,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ )

), 5.20(1H, d, 7.5Hz,  $-\text{CH}$ ), 6.74(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.24(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.86(1H, d, 7.4Hz,  $-\text{NH}$ ), 9.56(1H, s,  $-\text{OH}$ )

$\text{IR}(\text{Cm}^{-1}, \text{KBr})$  : 3451, 2980, 1804, 1701, 1513, 1173, 1055, 1021, 953, 566

실시예 2: p-메톡시벤질 7β-[D-2-(t-부톡시카르보닐아미노)-2-(p-히드록시페닐) 아세트아미도]-3-[프로펜-1-일]-3-세펩-4-카복실레이트의 제조(세팔로스포린 항생제의 제조예)

p-메톡시벤질 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펩-4-카복실레이트 염산염 2.0g(5.04밀리몰)을 에틸 아세테이트 40ml와 물 40ml에 용해시키고 포화중조 용액을 가해 pH를 3.3에 맞추었다. 유기층을 분리하고 무수 마그네슘으로 건조한 후 다시 감압 증류하였다. 오일 상태의 잔사에 아세토니트릴 40ml를 가하고 실시예 1에서 제조된 피발로일 t-부톡시카르보닐아미노-(4-히드록시페닐)아세트아미드 1.77g(5.04밀리몰)을 혼합한 다음 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 증류하여 아세토니트릴을 제거하고 에틸 아세테이트 40ml와 물 40ml를 가한 다음, 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 여과하고 여액을 다시 감압 증류하였다. 잔사에 메탄올 10ml를 가해 결정화하고 30분 동안 교반한 다음 석출된 결정을 여과하여 미백색의 목적화합물 2.82g(수율:89%)을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO}-d_6)$  : 1.37(9H, s,  $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47(3Hx10/11, d, 6.8Hz, Z

$-\text{CH}_3$ ), 1.74 (3Hx1/11, d, 5.7Hz, E- $\text{CH}_3$ ), 3.74(3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.02~5.19(4H, m,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2$

$\text{CH}-$ , 6-H), 5.53~5.60(1H, m, 비닐H), 5.08~5.72(1H, m, 7-H), 6.01(1H, d, 11.3Hz, 비닐H), 6.65(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 6.91(2H, d, 8.6Hz, 벤젠 환-H), 7.19(2H, d, 8.5Hz, 벤젠 환-H), 7.34(2H, d, 8.6Hz, 벤젠 환-H), 9.03(1H, d, 8.4Hz-NH), 9.34(1H, s,  $-\text{OH}$ )

#### 발명의 효과

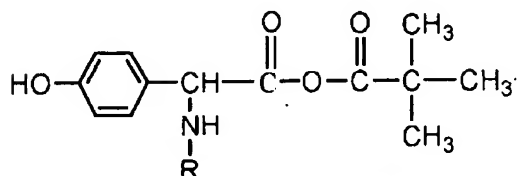
본 발명에 따른 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물은, 새로운 구조의 혼합산 무수물로서 통상의 시약을 사용하여 간단한 반응조건으로도 순수하게 수득할 수 있으며, 특히 β-락탐 핵의 아미노기와 아실화 반응시킬 때 R-, S- 라세미화가 전혀 일어나지 않고 부반응 없이 선택적으로 반응이 진행되므로, 결과적으로 세팔로스포린계 항생제인 세파트리진, 세파드록실 또는 세프proz일을 고순도 및 고수율로 수득하는데 유용하게 사용될 수 있다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물:

##### 화학식 1

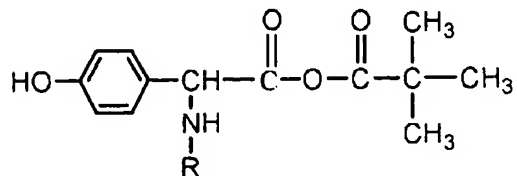


상기 식에서, R은 아미노 보호기를 의미한다.

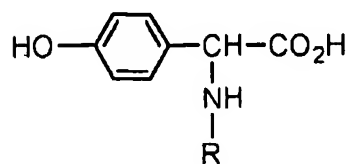
##### 청구항 2.

하기 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물과 하기 화학식 4의 피발로일 할로겐화물을 염기 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1의 4-히드록시페닐글리신 무수물의 제조방법:

##### 화학식 1

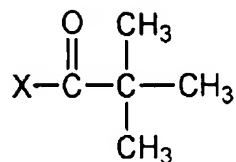


##### 화학식 3



상기 식에서, R은 아미노 보호기를 의미하고,

화학식 4



상기 식에서, X는 Cl, Br 또는 I를 의미한다.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물 1.0 당량에 대하여 화학식 4의 피발로일 할로겐화물을 1.0 내지 2.0당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 2 항에 있어서,

상기 염기가 트리에틸아민, n-트리부틸아민, N,N-디메틸아닐린, 피리딘 또는 N,N-디메틸아미노피리딘인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 2 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 염기를 화학식 3의 4-히드록시페닐글리신 화합물 1.0 당량에 대하여 1.0 내지 1.5 당량으로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 2 항에 있어서,

상기 반응을 -10 내지 10℃에서 수행하는 것을 특징으로 하는 방법.